

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : AVD5040020173004-1
2. Titel van het project : Determining the immune modulating effects of therapeutics
3. Titel van de NTS : Onderzoek voor de ontwikkeling van medische producten die een effect hebben op het immuunsysteem

4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer: AVD5040020173004, namelijk AVD5040020173004-1

5. Contactgegevens DEC
 - Naam DEC : DEC TNO
 - Telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - Emailadres contactpersoon: [REDACTED]

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 6-4-2018
 - aanvraag compleet: n.v.t.
 - in vergadering besproken: n.v.t.
 - anderszins behandeld: discussie per e-mail met de DEC-leden (april/mei 2018)
 - termijnonderbreking(en) van / tot : 13-4-2018 (vragen) tot 26-4-2018 (antwoorden)
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 - aanpassing aanvraag: n.v.t.
 - advies aan CCD: 15 mei 2018

7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

8. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
 - Datum:
 - Plaats:
 - Aantal aanwezige DEC-leden:
 - Aanwezige (namens) aanvrager:
 - Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
 - Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum vragen: 13-4-2018
 - Datum antwoord: 26-4-2018
 - De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
 - Gestelde vragen en antwoorden:

1. In de diverse versies van het oorspronkelijke projectvoorstel was telkens sprake van mogelijke alternatieve diersoorten ter vervanging van muizen, als daar goede wetenschappelijke redenen voor zouden zijn. U bent in dit wijzigingsvoorstel duidelijk over de wetenschappelijke redenen. Staan nu de studies in konijnen op zichzelf of zijn dit studies naar bijvoorbeeld onderdelen van 'immune modelating effects' of 'immunogenicity testing' die ook in de muizenmodellen onderzocht zijn of herhaald moeten worden? Het is ons niet duidelijk waarom u de dieren niet in aantal vervangt, maar bij de muizen optelt. Wat is daarvan de reden? Verwacht u nog steeds alle muizen nodig te hebben? Gaat het hier om een extra studie en niet om een studie die feitelijk een in uw raming meegetelde muizenstudie 'vervangt'?

Deze studies staan inderdaad op zichzelf: De vaccin-kandidaten die wij hier testen zijn door ons niet eerder in konijnen getest. Het is een 'extra' studie ten opzichte van de eerder aangevraagde muizenstudies. Dit is ook de reden geweest dat wij hierin niet een aantal dieren vervangen, maar de aantallen benodigde konijnen optellen bij de muizen.

2. Kunt u wat meer vertellen over hoe u tegen individuele huisvesting van de konijnen aankijkt? Wij begrijpen dat u vechtgedrag wilt vermijden, maar heeft u mogelijkheden overwogen om de dieren aan elkaar te laten wennen, ruim te behuizen en/of kooiverrijking met schuilmogelijkheden te bieden? Wilt u in uw antwoord ook betrekken hoe nieuwe konijnen bij u binnenkomen (leeftijd, transport) en wat uw strategie is om de optimale huisvestingscondities te bepalen en te organiseren? Kunt u in deze strategie ook opnemen op welke manier de huisvestingscondities en het welzijn van de konijnen invloed hebben op de kwaliteit van uw onderzoek? De bijkomstigheid van de individuele huisvesting en de inschatting van het ongerief daardoor kan toegevoegd worden in bijlage 1, vraag K.

In de studies die op dit moment bij ons uitgevoerd worden zijn er wetenschappelijke of veterinaire redenen om de konijnen individueel te huisvesten. De konijnen komen in die gevallen vanuit Frankrijk individueel getransporteerd bij ons binnen. Voor het onderzoek beschreven in deze aanvraag zijn er geen wetenschappelijke of veterinaire redenen om de konijnen individueel te huisvesten. In de afgelopen weken hebben wij navraag gedaan bij meerdere bedrijven hoe zij in dit geval de huisvesting aanpakken. Hier is uitgekomen dat het de grootste kans van slagen heeft als de koppels/drietallen op jonge leeftijd (ongeveer 7 weken oud) vanuit de fokker bij elkaar gezet worden.

Voor dit onderzoek zullen de konijnen ongeveer 16 weken oud zijn bij start van de studie. Om voor dit onderzoek de konijnen samen te kunnen huisvesten zullen wij twee strategieën verder aan het onderzoeken: De dieren al vanaf ~7 weken oud bij de fokker als koppel/drietal laten zitten en vervolgens dezelfde huisvesting bij ons aan te houden of de dieren op jonge leeftijd bestellen en ze zelf als koppel/drietal te huisvesten tot de studie kan starten.

De belangrijkste voorwaarde voor het slagen van dit type onderzoek is dat de dieren zo min mogelijk stress ondervinden. Als dit bereikt wordt met sociaal huisvesten dan heeft dit uiteraard de voorkeur, maar mocht het om veterinaire redenen uiteindelijk toch niet werken met de koppels/drietallen, dan zullen de dieren alsnog individueel gehuisvest worden omdat dat dan het onderzoek ten goede komen.

Aangezien wij van plan zijn voor dit type onderzoek de konijnen samen te huisvesten zou ik punt F 'Accommodation and care' in appendix 1 kunnen aanpassen naar 'no'. Echter, zoals hierboven uitgelegd, mocht het om veterinaire redenen (bijv. dieren gaan toch vechten) niet lukken om de konijnen samen huis te vesten, dan zullen ze individueel worden gehuisvest.

Graag hoor ik hoe ik dit wat jullie betreft het beste kan beschrijven in Appendix 1, punt F.

NB: Op dit allerlaatste verzoek (laten weten hoe dit te beschrijven) is de DEC TNO niet ingegaan.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Advies expert:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een wijziging op een bestaande vergunning.

3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Onze argumentatie bij het advies van de oorspronkelijke vergunning blijft staan. Deze was als volgt. Het gaat om een groeiend onderzoeksveld: het activeren of aanpassen van het immuunsysteem om ziekteverwekkers aan te pakken. Het is opdrachtonderzoek, en daarmee is het sterk afhankelijk van wat de klant vraagt. Echter, door een duidelijke indeling in "immunogenicity testing" en "testing of immunomodulating properties", en de wijze waarop deze twee typen onderzoek bijdragen aan het overkoepelende doel, is er voor de DEC een duidelijke samenhang. Dit maakt een totale ethische afweging mogelijk.
2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie (translationeel of toegepast onderzoek) sluit met deze wijziging aan bij de hoofddoelstelling(en): de immunogeniciteits- of immunomodulerende eigenschappen van bestaande of nieuwe medische producten vaststellen.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project blijft ook met deze wijziging: de immunogeniciteits- of immunomodulerende eigenschappen van bestaande of nieuwe medische producten vaststellen. Het uiteindelijke doel van het project is bijdragen aan de ontwikkeling van vaccins en andere medische producten voor diverse aandoeningen. Het betreft opdrachtonderzoek. Dit betekent dat de klant bij de onderzoeksinstelling komt met het verzoek eigenschappen van potentiële medische producten te onderzoeken, met als doel deze, indien van toegevoegde waarde, op de markt te brengen. De DEC ziet dat het uiteindelijke doel met dit projectvoorstel, inclusief de wijziging, behaald kan worden, en dat met het beschreven onderzoek een bijdrage aan dit doel reëel is. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. De belangrijkste belanghebbenden en (daarna genoemd) bijbehorende waarden die in het geding zijn binnen dit onderzoeksproject, zijn:
 - personen die nu of in de toekomst lijden of potentieel lijden aan een breed spectrum aan aandoeningen die te bestrijden zijn met vormen van immunotherapie > leven, gezondheid, welzijn en/of het kunnen ontplooiën van activiteiten;
 - de proefdieren (in deze nieuwe bijlage speciaal konijnen) > leven, gezondheid, welzijn en/of het kunnen vertonen van natuurlijk gedrag;
 - de opdrachtgevers > commercieel belang, winst;
 - de uitvoerende organisatie als geheel > commercieel belang, winst;
 - de medewerkers die aan het onderzoek werken > professionele ontwikkeling.

6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden, en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC baseerde dit eerder op informatie onder 3.2 in het hoofdformulier, waar beschreven staat dat de medewerkers (waaronder immunologen en biotechnici) de kennis, kunde en ervaring hebben om dit onderzoek goed uit te voeren en effecten tijdig en nauwgezet vast te stellen. De nieuwe bijlage met het onderzoek met konijnen verandert hier niets aan. Er is voldoende ervaring en expertise aanwezig met betrekking tot konijnen.
8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen, en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Hierover is bij het eerdere advies op het totale projectvoorstel discussie gevoerd en die is ten voordele van een positief advies uitgevallen.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)
 - Dieren in/uit het wild (10f)
 - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
 - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
 - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)
10. De dieren worden niet met zekerheid gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU-richtlijn. Dit is naar de mening van de DEC TNO de belangrijkste verandering ten opzichte van het oorspronkelijke, reeds vergunde, projectvoorstel. Er is onzekerheid over de mogelijkheid om de konijnen groepshuisvesting te bieden. Hierover heeft de DEC discussie gevoerd en een uitgebreide vraag gesteld aan de aanvrager (onze vraag 2 hierboven). De aanvrager heeft laten weten zich in te zullen zetten voor minimale stress, bij voorkeur te bereiken via huisvesting in twee- of drietallen. Echter, als er

veterinaire redenen zijn om hiervan af te zien, kan de huisvesting alsnog individueel worden. De IvD heeft laten weten erop toe te zullen zien dat de beloofde inspanningen om groepshuisvesting mogelijk te maken ook zullen worden geleverd. De DEC vindt dat hiermee het vraagstuk verhelderd is, en heeft vertrouwen in de intentie tot, en een redelijke kans van slagen van groepshuisvesting.

11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven (in het totale project) is naar het idee van de DEC nog altijd realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief is licht tot matig, en wordt veroorzaakt door handelingen (bijvoorbeeld: het toedienen van stoffen, bloedafname) en door reacties op de stoffen zelf. Op basis van ervaring kan de aanvrager stellen dat ernstig ongerief niet aan de orde zal zijn. De DEC acht de inschatting dat minder dan 34% van de dieren tot matig ongerief zal komen, passend. Dit percentage ligt 1% lager dan voorheen, doordat door het toevoegen van de konijnen de verhoudingen tussen bijlage 1 (met een lager percentage matig ongerief) en bijlage 2 iets zijn verschoven.
12. De integriteit van de dieren wordt aangetast in die zin dat zij als proefdier worden gebruikt, in hun natuurlijke gedrag worden beperkt, diverse invasieve handelingen ondergaan en worden gedood.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd, en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Onze toelichting bij deze vraag in het advies bij het oorspronkelijke projectvoorstel blijft geldig, zoals in het oorspronkelijke advies en ook hierna verwoord. Op grond van bijlage 1 wordt niet verwacht dat dieren humane eindpunten bereiken (zie 2.J). Dit kan alleen in geval van uitzondering voorkomen bij onvoorziene bijwerkingen van stoffen (zie 2.K). In bijlage 2 is wel sprake van structureel toegepaste humane eindpunten, en wel voor maximaal 0,5% van de dieren. Bij ziekteverschijnselen zal het dier nauw geobserveerd worden en in overleg met de IvD en de dierenarts tijdig geëuthanaseerd. De DEC is van mening dat de aanvrager hiermee de vragen passend heeft beantwoord binnen de mogelijkheden van de diverse potentiële studies, en het welzijn van de dieren wat betreft humane eindpunten goed heeft geborgd.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er nog geen geschikte vervangingsalternatieven zijn voor het complexe proces van een afweerreactie in het lichaam.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Er worden concrete stappen genomen (projectleider, gesprekken, statistische berekening, gebruik van historische data) om een optimaal aantal dieren in te zetten.

16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven, en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Factoren die dit bewerkstelligen zijn onder andere de goed getrainde en ervaren medewerkers en de dagelijkse controle van de dieren.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Er kunnen in de studies volgens de bijlagen verschillende aantallen mannelijke en vrouwelijke dieren worden ingezet. De aanvrager motiveert dit grondig. Factoren die een rol spelen zijn: historische data, beschikbare dieren, onderzoeksvraag, vermindering van het aantal dieren, verfijning met betrekking tot verwacht vechtgedrag, en eventuele geslachtseisen van vervolgonderzoek. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager hiermee in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om telkens opnieuw het meest passende geslacht van de dieren te bepalen.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood. Dit is noodzakelijk om lichaamsmaterialen of bloed te verzamelen ten behoeve van het onderzoek. De dieren worden met een passende methode gedood, namelijk volgens bijlage IV van de EU-richtlijn.
20. Omdat in het projectvoorstel, inclusief de wijziging, muizen en konijnen worden gebruikt, is de vraag over herplaatsing/hergebruik niet van toepassing.

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project, en is begrijpelijk geformuleerd, en tevens aangepast.

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het vaststellen van de immunogeniciteits- of immunomodulerende eigenschappen van bestaande of nieuwe medische producten, met als uiteindelijk doel bijdragen aan de ontwikkeling van vaccins en andere medische producten voor diverse aandoeningen, de inzet van 10.800 muizen en aanvullend 1.600 konijnen en hun lichte tot matige ongerief daarbij?
2. Immunotherapie is actueel en veelbelovend. Het is belangrijk voor de mens als patiënt en daarmee voor de gehele samenleving dat deze ontwikkeling op een goede manier wordt doorgezet, om het immuunsysteem te kunnen activeren of aanpassen om ziekteverwekkers aan te pakken. Hiermee kunnen diverse aandoeningen worden voorkomen of genezen. Het gaat anderzijds wel om een groot aantal dieren met licht tot matig ongerief. Dit maakt hun belang ook groot. Hun aantal wordt door de wijziging nog groter.

3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen om medicijnen te testen op immunogeniciteits- en immunomodulerende eigenschappen, en zo bij te dragen aan de ontwikkeling van vaccins en andere medische producten voor diverse aandoeningen. De DEC weegt het voordeel hiervan zwaarder dan het nadeel voor de in totaal 12.400 proefdieren, al is hun aantal groot. Dit wordt mede ingegeven doordat het ongerief beperkt blijft tot maximaal matig. De DEC vindt het belangrijk dat de ontwikkelingen in veelbelovende immunotherapie doorgaan en ingezet kunnen worden voor ziektebestrijding. Op grond van het bovenstaande is de DEC TNO van mening dat het gebruik van de dieren voor dit project gerechtvaardigd is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. De volgende knelpunten/dilemma's zijn naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

- De DEC heeft gediscussieerd over de noodzaak om de konijnen aanvullend op het aantal muizen in te zetten, terwijl in het oorspronkelijke projectvoorstel sprake was van het eventueel inzetten van andere dieren dan muizen, wat de DEC heeft geïnterpreteerd als vervangend. Hierover is vraag 1 gesteld aan de aanvrager. De aanvrager heeft hierop eenvoudig geantwoord dat het eerder genoemde aantal van 10.800 muizen mogelijk nog steeds nodig is, en dat de studie met de konijnen aanvullend is. De DEC accepteert dit antwoord. De ethische afweging wordt door de toevoeging van dit aantal dieren niet fundamenteel anders. Wel is de DEC van mening dat er een grens is waar het ongerief in relatie tot het aantal dieren zwaarder gaan wegen dan het wetenschappelijke en maatschappelijke belang. Waar die grens precies ligt is niet besproken. Dit is op dit moment niet aan de orde.
- De DEC heeft gediscussieerd over de noodzaak van individuele huisvesting voor de konijnen. Zij heeft op grond van het antwoord op vraag 2 vertrouwen gekregen in de inzet van de aanvrager om veel moeite te doen voor het laten slagen van groepshuisvesting, en rekent mede op het toezicht door de IvD. De DEC heeft ook een redelijk vertrouwen is een goed uitkomst van de inspanningen en heeft daarom een afweging gemaakt op grond van groepshuisvesting van de konijnen. Het onderzoeken van mogelijkheden en onmogelijkheden van groepshuisvesting kan bovendien de kennis hierover bij het instituut (en breder) doen toenemen, en kan in de toekomst konijnen in experimenten ten goede komen. In die zin ziet de DEC kansen voor verfijning van toekomstige experimenten.